

AC

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-267549

(43)Date of publication of application : 27.11.1986

(51)Int.Cl.

C07C172/00

// A61K 31/59

A61K 31/59

(21)Application number : 60-272503

(71)Applicant : CHUGAI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 05.12.1985

(72)Inventor : MIYAMOTO KATSUHITO
OCHI KIYOSHIGE
KUBODERA NOBORU
MATSUNAGA ISAO
MURAYAMA EIGOROU

(30)Priority

Priority number : 59255713

Priority date : 05.12.1984

Priority country : JP

(54) VITAMIN D3 DERIVATIVE HAVING SUBSTITUENT GROUP AT 2-POSITION

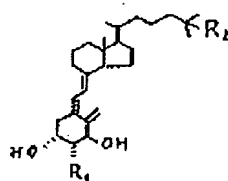
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A derivative expressed by formula I [R₁ is OH, amino or OR' (R' is OH, halogen, cyano, 1W3C lower alkoxy, amino, etc.); R₂ is H or OH].

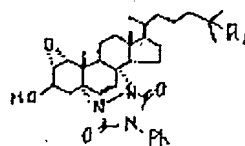
EXAMPLE: 1 α -Hydroxy-2 β -methoxyvitamin D3.

USE: A remedy and antitumor agent for diseases caused by calcium dysbolism, e.g. osteoporosis or osteomalacia, etc.

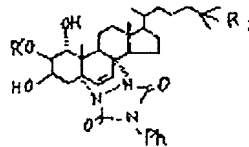
PREPARATION: For example, a compound, obtained from cholesterol or 25-hydroxycholesterol, and expressed by formula II (Ph is phenyl) is reacted with a nucleophilic reagent, e.g. an alcohol expressed by the formula R'OH, in the presence of an acid catalyst, e.g. p-toluenesulfonic acid, in an inert solvent to give a compound expressed by formula III, which is then subjected to a series of reactions; elimination of triazoline-3,5-dione ring, irradiation with light and isomerization to afford the aimed compound expressed by formula I.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-267549

⑬ Int. Cl.⁴
C 07 C 172/00
// A 61 K 31/59

識別記号

ADD
ADF

庁内整理番号

7419-4H
7252-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)11月27日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 2位に置換基をするビタミンD₃誘導体

⑮ 特 願 昭60-272503

⑯ 出 願 昭60(1985)12月5日

優先権主張 ⑰ 昭59(1984)12月5日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭59-255713

⑳ 発 明 者	宮 本 勝 仁	東京都豊島区高田3丁目41番8号	中外製薬株式会社内
㉑ 発 明 者	越 智 清 成	東京都豊島区高田3丁目41番8号	中外製薬株式会社内
㉒ 発 明 者	久 保 寺 登	東京都豊島区高田3丁目41番8号	中外製薬株式会社内
㉓ 発 明 者	松 永 功	東京都豊島区高田3丁目41番8号	中外製薬株式会社内
㉔ 発 明 者	村 山 榮 五 郎	東京都豊島区高田3丁目41番8号	中外製薬株式会社内
㉕ 出 願 人	中外製薬株式会社	東京都北区浮間5丁目5番1号	

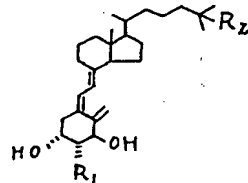
明 細 書

1 発明の名称

2位に置換基を有するビタミンD₃誘導体

2 特許請求の範囲

一般式



〔式中R₁は水酸基、アミノ基又は式OR' (R'は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数1乃至3の低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されているか若しくは非置換の炭素数1乃至7の低級アルキル基である)を意味し、R₂は水素原子又は水酸基を意味する〕で示される1α-ヒドロキシビタミンD₃誘導体。

2 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は生体内カルシウムの調節作用および腫瘍細胞の分化誘導能を有し医薬、例えば骨粗鬆症、骨軟化症等のカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤として有用な新規なビタミンD₃誘導体、具体的には2β位に置換基を有するビタミンD₃誘導体に関する。

従来の技術

従来公知のビタミンD₃類としては、25-ヒドロキシビタミンD₃、1α、25-ジヒドロキシビタミンD₃および1α-24,25-トリヒドロキシビタミンD₃等のビタミンD₃の代謝産物である天然型のものとこれらの合成アナログである1α-ヒドロキシビタミンD₃、1α、24-ジヒドロキシビタミンD₃、種々フッ素化ビタミンD₃等数多くの化合物がある。これらのビタミンD₃類の中で天然型のものとしては、1α、25-ジヒドロキシビタミンD₃が、また非天然型のものとしては、24、24-ジフルオロ-1α、25-ジヒドロキシビタミンD₃等のビタミンD₃の17位に結合する側鎖がフッ素化されている化合物が強いカルシウム調節作用を有し種

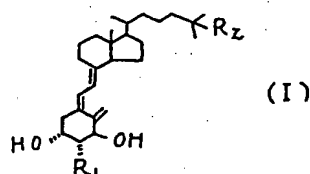
々の骨病変に有用であることは知られている。

発明が解決しようとする問題点

本発明者等は、強いカルシウム調節作用を有するビタミンD₃誘導体について研究中に2位中でも2β位に置換基を有するビタミンD₃誘導体の中に生体内カルシウム調節作用という点では1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃誘導体に匹敵する強さを有するものがあることを見出し、更にその製造法を確立し本発明を完成した。

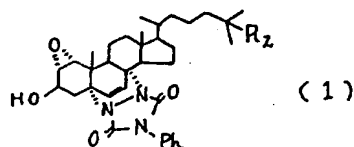
問題点を解決するための手段

本発明の2β位に置換基を有する1α-ヒドロキシビタミンD₃誘導体は次の一般式(I)で示される。

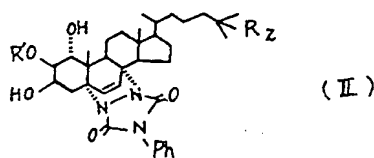


〔式中R₁は水酸基、アミノ基または一般式OR'〕

D体(化合物1)



(式中R₂は水素原子又は水酸基を意味し、Phはフェニル基を意味する。)に不活性溶媒中酸触媒、例えばp-トルエンスルホン酸の存在下、一般式R'OH(R'は前記と同じものを意味する)で示されるアルコール類等の求核試薬を反応させ一般式(II)で示される化合物を製造し、



(R'は水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、炭素数1乃至3の低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されているか若しくは非置換の炭素数1乃至7の低級アルキル基である)を意味し、R₂は水素原子又は水酸基を意味する]

一般式(I)においてR'で示される低級アルキル基としては炭素数1乃至7の分枝または直鎖状のアルキル基であり、このアルキル基は任意の位置で水酸基、ブロムまたはクロル等のハロゲン原子、シアノ基、炭素数1乃至3の低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基で置換されていてもよい。

本発明の一般式(I)で示される1α-ヒドロキシビタミンD₃誘導体はいずれも新規化合物であり、これらは例えばコレステロール又は25-ヒドロキシコレステロールから特開昭50-84555号および50-84560号公報の記載に従って得られるコレステ-1, 5, 7-トリエン-3β-オールと4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオンの環化付加体の1α, 2α-エポキシ

(式中R', R₂およびPhは前記と同じものを意味する)

次いでこの化合物を特開昭50-84555号公報の記載に従いトリアゾリン-3, 5-ジオン環の脱離、光照射-異性化という一連の反応に付すことにより目的とする本発明の一般式(I)で示される化合物が製造される。また化合物1のエポキシD体に求核試薬としてアルコール類に代えて水を用いることにより、またR₁がアミノ基である化合物は例えばアジ化ナトリウムを反応させることにより一般式(II)における2位置換基が各々水酸基、アジド基に変った化合物が製造される。これらは以下、前述した反応と同様に、すなわち1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオン環の脱離、光照射-異性化という一連の反応に付すことにより目的とする一般式(I)においてR₁が各々水酸基またはアミノ基である化合物が得られる。なお2位置換基のアジド基からアミノ基への変換は1, 2, 4-トリアゾリン環の脱離と同時に、例えば水素化アルミニウムリチウムを用いた還元反

応に付すことにより行なわれる。

<薬理作用>

本発明の化合物のカルシウム調節作用および腫瘍細胞の分化誘導能は以下に示す実験により確認された。

(A) カルシウム調節作用

- 1) 離乳直後のスプラーク ドーレイ (Sprague Dawley) 系雄性ラット (体重45~50g) をダイエットIIと脱イオン水で3週間白熱灯下飼育した。本発明化合物および対照として用いた $1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ ($1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$) はエタノールに溶解し、これを静脈内投与した。各検体を投与後24時間絶食し、心臓より採血した。採血した血液から血漿を分離しこのカルシウムと無機リンをそれぞれOCPC法 [Am. J. Clin. Path., 45, 290(1966) および Biochem. J. 55, 709(1957)] にて測定した。その結果を次表1に示す。

表 1

化合物	投与量	血漿中のカルシウム mg/dl	血漿中の無機リン mg/dl
コントロール EtOH	0.5ml/kg	4.796 ± 0.207	9.403 ± 1.517
実施例4の化合物	6.25 μg/0.5ml/kg	※※※※ 5.916 ± 0.323	※※※※ 8.533 ± 0.687
	12.5 μg/0.5ml/kg	※※※※ 6.058 ± 0.551	※※※※ 8.503 ± 1.387
	1.25 μg/0.5ml/kg	※※※※ 5.463 ± 0.290	※※※※ 7.561 ± 0.477
$1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$	2.5 μg/0.5ml/kg	※※※※ 5.506 ± 0.324	※※※※ 9.066 ± 1.906

※※※※は $P < 0.001$ ※※は $P < 0.01$ ※は $P < 0.05$

- 11) 前記1)と同じ動物種を用い、同様に飼育したラットを用い、本発明の化合物および対照として用いた $1\alpha\text{-ヒドロキシビタミンD}_3$ ($1\alpha\text{-OH-D}_3$) と 25-ヒドロキシビタミンD_3 (25-OH-D_3) は中鎖脂肪酸のトリグリセライド (MCT) に溶解し5日間連続経口投与した。各検体の最終投与後24時間絶食し、心臓より採血した。採血した血液中のカルシウムおよび無機リンの測定法は前記1)の場合と同じである。結果を次表2に示す。

表 2

化合物	投与量	血漿中のカルシウム mg/dl	血漿中の無機リン mg/dl
コントロール MCT	1mg/kg	4.263 ± 0.235	7.488 ± 0.932
実施例4の化合物	6.25 μg/ml/kg	5.552 ± 0.912	※※※※ 8.713 ± 1.648
実施例6の化合物	6.25 μg/ml/kg	※※※※ 8.033 ± 0.648	※※※※ 7.040 ± 0.595
$1\alpha\text{-OH-D}_3$	6.25 μg/ml/kg	4.798 ± 0.582	7.776 ± 0.682
25-OH-D_3	6.25 μg/ml/kg	※※※※ 5.682 ± 0.364	※※※※ 9.115 ± 0.647

※※※※は $P < 0.001$ ※※は $P < 0.01$ ※は $P < 0.05$

(B) 分化誘導能

1) 形態変化

ヒト骨髓性白血病細胞(HL-60株)をRPMI-1640の培地に、56℃、30分間熱処理を行って不活性化した牛胎児血清を10%となるように混合し、5%二酸化炭素/95%空気の気相化で培養し2~3日毎に培地交換を行った。この培地に各検体をエタノールに溶解し、培養液中のエタノールが0.1%となるように調整して添加した。HL-60細胞に本発明の化合物(後記実施例4)および対照として用いた1 α -ヒドロキシビタミンD₃を添加するとマクロファージへの分化が形態学的に観察される。分化した細胞をカウントし全細胞に対する比率を調べた。

その結果、本発明の実施例4の化合物は10⁻⁶~10⁻⁷M程度でHL-60細胞を60%以上分化させた。これは対照として用いた1 α -ヒドロキシビタミンD₃に匹敵する強さである。

還元付加体の製造。

1 α , 2 α -エポキシド体〔前記化合物1(R_Z=H)〕500mg(0.871mmol)を乾燥テトラヒドロフラン4mlに溶解しメタノール10ml, p-トルエンスルホン酸35mg(0.184mmol)を加え5時間加熱還流する。冷後、酢酸エチルを加え有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し20%(v/v)アセト含有クロロホルムで溶出する。目的化合物240.2mgを得る。

NMRスペクトル δ (CDCl₃): 0.80 (3H, s), 0.90 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.65 (1H, m), 6.07 and 6.33 (2H, AB, J=7.0 Hz), 7.28 (5H, m)

b) 2 β -メトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールの製造

前記 a) で得た2 β -メトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールと4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオン

11) NBT還元能

本発明の化合物を4~5日添加したHL-60細胞にTPA(12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート、最終濃度100ng/ml)とNBT(ニトロブルー-テトラゾリウム、最終濃度0.1%)を加え37℃で20分間放置後、NBTを還元してホルマゼンを形成した細胞(正常なマクロファージ)の割合を測定した。実施例4の化合物と対照として用いた1 α -ヒドロキシビタミンD₃を比較するといずれも10⁻⁴Mで95%以上の分化誘導率を示した。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1 1 α -ヒドロキシ-2 β -メトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールの製造

a) 2 β -メトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールと4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオンとの1, 4-

の1, 4-還元付加体229mg(0.378mmol)をアルゴン置換下、乾燥テトラヒドロフラン10mlに溶解し室温で攪拌する。水素化リチウムアルミニウム60mg(1.58mmol)を徐々に加えた後、1時間加熱還流する。反応液を氷冷下攪拌し飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し過剰の水素化リチウムアルミニウムを処理する。ゲル状物を吸引濾過して除去しテトラヒドロフランを留去する。酢酸エチルで抽出し、希塩酸、水の順で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去後シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出すると目的化合物86mgを得る。

UVスペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 292, 281, 270, 262 (sb)

c) 1 α -ヒドロキシ-2 β -メトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールの製造

前記 b) で得た2 β -メトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオール86.0mg(0.20mmol)を特級エタノール400mlに溶解し、アルゴ

ンガスを通じながら氷水冷却下、バイコールフィルターを通して3分間200W水銀灯で光照射する。減圧下溶媒留去後、無水テトラヒドロフラン10mlに溶解し、1時間加熱還流する。冷後溶媒を留去してセファデックスLH-20(ファルマシアファインケミカルズ社製)を用いたカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム:正ヘキサン(55:35)で溶出し目的とする本発明の化合物14.0mg(油状物)を得る。

UVスペクトル $\lambda_{\text{E}^{\text{tOH}}_{\text{max}}}(\text{nm})$: 263.5

マスペクトル(m/e): 430 (M^+), 412, 398, 380, 150

実施例2 1 α -ヒドロキシ-2 β -エトキシビタミンD₃

a) 2 β -エトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールと4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオンとの1, 4-環化付加体の製造

実施例1 a) で用いた化合物1 ($\text{R}_Z = \text{H}$) 506

271, 262(sh)

NMRスペクトル δ (CDCl_3): 0.62 (3H, s), 0.81 (3H, s), 1.05 (3H, t), 3.68 (2H, q), 5.31 and 5.67 (2H, AB, $J=6.0$ Hz)

c) 1 α -ヒドロキシ-2 β -エトキシビタミンD₃の製造

前記 b) で得た2 β -エトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオール60.1mg (0.135mmol)を用い以下実施例1 c)記載の方法と同様の処理を行い目的化合物10.5mgを得る。

UVスペクトル $\lambda_{\text{E}^{\text{tOH}}_{\text{max}}}(\text{nm})$: 264

マスペクトル(m/e): 444 (M^+), 426, 398, 380, 150

実施例3 1 α -ヒドロキシ-2 β -イソブトキシビタミンD₃

実施例1 a) のメタノールに代えてイソブチルアルコールを用い以下実施例1の a), b), c)に記載の方法と同様の処理操作を行い目的とする1

mg (0.882mmol)を乾燥テトラヒドロフラン8mlに溶解し、エタノール12ml, p-トルエンスルホン酸68mg (0.357mmol)を加え2日間室温撹拌する。以下実施例1 a)記載の方法と同様に処理し目的化合物172mgを得る。

NMRスペクトル δ (CDCl_3): 0.80 (3H, s), 0.90 (3H, s), 6.12 and 6.32 (2H, AB, $J=8.0$ Hz), 7.32 (5H, m)

b) 2 β -エトキシ-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールの製造

アルゴン置換下前記 a) で得た化合物172mg (0.277mmol)を乾燥テトラヒドロフラン15mlに溶解し、室温で撹拌する。水素化リチウムアルミニウム154mg (4.06mmol)を徐々に加えた後、1時間加熱還流する。反応液を氷冷下撹拌し水酸化ナトリウム溶液を滴下して過剰の水素化リチウムアルミニウムを処理する。以下実施例1 b)記載の方法と同様の処理を行い目的化合物60.1mgを得る。

UVスペクトル $\lambda_{\text{E}^{\text{tOH}}_{\text{max}}}(\text{nm})$: 293, 281,

α -ヒドロキシ-2 β -イソブトキシビタミンD₃を得る。

UVスペクトル $\lambda_{\text{E}^{\text{tOH}}_{\text{max}}}(\text{nm})$: 265

マスペクトル(m/e): 416 (M^+), 398, 380, 150

実施例4 2 β -(2-ヒドロキシエトキシ)-1 α -ヒドロキシビタミンD₃

a) 2 β -(2-ヒドロキシエトキシ)-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールと4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオンとの1, 4-環化付加体の製造

1) エチレングリコールを用いる方法

実施例1 a) で用いた化合物1 ($\text{R}_Z = \text{H}$) 265mg (0.462mmol), 乾燥テトラヒドロフラン5ml, エチレングリコール10ml, p-トルエンスルホン酸37mg (0.195mmol)を用い、以下実施例1 a)に記載の方法と同様の処理を行い目的化合物を得る。

NMRスペクトル δ (CDCl_3): 0.80 (3H

, s), 0.90 (3H, s), 3.56 (2H, m), 3.74 (2H, m), 4.57 (1H, m), 6.09 and 6.29 (2H, AB, $J=9.0$ Hz), 7.29 (5H, m)

11) ジオキソラン類を用いる方法

実施例 1 a) で用いた化合物 1 ($R_2=H$) 102mg (0.178mmol) を乾燥テトラヒドロフラン 2ml に溶解し, 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン 1.0ml (9.30mmol), 三フッ化ホウ素エチルエーテル 100 μ l を加えて 20 時間室温で攪拌する。酢酸エチルを加えて水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, 20% (v/v) アセトン含有クロロホルムで溶出する。目的化合物 21.3 mg を得る。このものは前記 1) で得た化合物と物性値が一致した。

b) 2 β -(2-ヒドロキシエトキシ)-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールの製造
前記 a) の 1) または 11) で得た 1, 4-環化付

398,380,150

FT-NMR スペクトル δ (CDCl₃): 0.55 (3H, s), 0.86 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 0.92 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 3.33 (1H, dd), 3.65~3.90 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 5.09 (1H, s), 5.49 (1H, s), 6.04 (1H, d, $J=12.6$ Hz), 6.37 (1H, d, $J=12.6$ Hz)

実施例 5~10

実施例 1 a) のメタノールに代えてエチレンブROMドリン, トリメチレングリコール, 4-メチル-1, 4-ペンタンジオール, エチレンシアノヒドリン, 水および 1, 4-ブタンジオールを用い, 以下実施例 1 の a), b), c) に記載の方法と同様の処理を行い次の化合物を得る。

実施例 5 2 β -(2-ブロムエトキシ)-1 α -ヒドロキシビタミン D₃

UV スペクトル λ E_{max}^{tOH} (nm): 264

加体 398.5mg (0.627mmol), 乾燥テトラヒドロフラン 40ml, 水素化リチウムアルミニウム 333mg (8.77mmol) を用い, 以下実施例 1 の b) に記載の方法と同様に処理し目的化合物 173.2mg を得る。

UV スペクトル λ E_{max}^{tOH} (nm): 293.5, 281.5, 271, 262 (sh)

NMR スペクトル δ (CDCl₃): 0.55 (3H, s), 0.83 (3H, s), 0.91 (6H, s), 5.30 and 5.62 (2H, AB, $J=9.0$ Hz)

c) 2 β -(2-ヒドロキシエトキシ)-1 α -ヒドロキシビタミン D₃ の製造

前記 b) で得た 2 β -(2-ヒドロキシエトキシ)-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオール 173mg (0.376mmol) を用い, 以下実施例 1 c) に記載の方法と同様の処理を行い目的化合物 39.9mg を得る。

UV スペクトル λ E_{max}^{tOH} (nm): 262.5

マススペクトル (m/e): 460 (M^+), 442,

マススペクトル (m/e): 446 (M^+-Br)

428, 400, 382, 134

実施例 6 2 β -(3-ヒドロキシプロポキシ)-1 α -ヒドロキシビタミン D₃

UV スペクトル λ E_{max}^{tOH} (nm): 263

マススペクトル (m/e): 474 (M^+), 456,

398, 380, 150

実施例 7 2 β -(4-ヒドロキシ-4-メチルペントキシ)-1 α -ヒドロキシビタミン D₃

UV スペクトル λ E_{max}^{tOH} (nm): 263

マススペクトル (m/e): 517 ($M^+ + 1$),

500, 398, 380, 150, 83, 59

実施例 8 2 β -(2-シアノエトキシ)-1 α -ヒドロキシビタミン D₃

UV スペクトル λ E_{max}^{tOH} (nm): 282

マススペクトル (m/e): 469 (M^+), 416,

398, 380, 150

実施例9 1 α , 2 β -ジヒドロキシビタミンD₃UVスペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 263マスペクトル (m/e): 416 (M⁺), 388, 380, 150実施例10 2 β -(4-ヒドロキシブトキシ)-1 α -ヒドロキシビタミンD₃UVスペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 263.5マスペクトル (m/e): 488 (M⁺), 470, 452, 150実施例11 2 β -(2-N-アセチルアミノエトキシ)-1 α -ヒドロキシビタミンD₃a) 1 α , 2 α -エポキシ-5, 7-コレスタジエン-3 β -オールの製造

実施例1 a) の化合物1 (R₂ = H) 2.05 g (3.57mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し, トリフェニルホスフィン 0.92 g (3.51mmol) を加えて, 浴温 90~100℃ で10時間加熱攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出

ルエーテルを0.2ml 滴下し10時間室温で攪拌後7時間加熱還流する。冷後酢酸エチルを加える。有機層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し20% (v/v) アセトン含有クロロホルムで溶出すると目的化合物32.6mgを得る。

NMRスペクトル δ (CDCl₃: CD₃OD = 3:1): 0.64 (3H, s), 0.81 (3H, s), 0.90 (6H, s), 2.07 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 5.28 and 5.60 (2H, AB, J = 6.0 Hz)

c) 2 β -(2-N-アセチルアミノエトキシ)-1 α -ヒドロキシビタミンD₃ の製造

前記 b) で得た2 β -(2-N-アセチルアミノエトキシ)-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオール 32.6mg (6.50 $\times 10^{-2}$ mmol) を用い, 以下実施例1 a) に記載の方法と同様の処理を行い目的化合物6.96mgを得る。

UVスペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 262.5

する。有機層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し20% (v/v) アセトン含有クロロホルムで溶出すると目的化合物1.29gを得る。

UVスペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 290, 279, 269, 261 (sh)

NMRスペクトル δ (CDCl₃): 0.63 (3H, s), 0.82 (3H, s), 0.91 (6H, s), 5.36 and 5.66 (2H, AB, J = 6.0 Hz)

b) 2 β -(2-N-アセチルアミノエトキシ)-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールの製造

アルゴン置換下前記 a) で得た1 α , 2 α -エポキシ-5, 7-コレスタジエン-3 β -オール 397mg (0.996mmol) を乾燥テトラヒドロフラン 8ml に溶解し2-N-アセチルアミノエタノール 3ml を加えて室温で攪拌する。三フッ化ホウ素エチ

マスペクトル (m/e): 458 (M⁺ - CH₃CO), 440, 398, 383, 150, 43実施例12 2 β -アミノ-1 α -ヒドロキシビタミンD₃a) 2 β -アジド-5, 7-コレスタジエン-1 α , 3 β -ジオールと4-フェニル-1, 2, 4-トリアゾリン-3, 5-ジオンとの1, 4-環化付加体の製造

アルゴン置換下実施例1 a) で用いた化合物1 (R₂ = H) 501mg (0.873mmol) をジオキサン 10ml に溶解し加熱還流する。アジ化ナトリウム 102mg (1.57mmol) を2.6ml の水に溶解して滴下し, 10時間加熱還流する。冷後酢酸エチルで抽出し, 水洗後硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, 20% (v/v) アセトン含有クロロホルムで溶出すると目的化合物81.9mgを得る。

IRスペクトル ν_{max} (cm⁻¹): 2250

NMRスペクトル δ (CDCl₃): 0.81 (3H, s), 0.90 (3H, s), 6.15 and 6.33

(2H, AB, $J=8.0$ Hz), 7.33 (5H, m)

b) 2β-アミノ-5, 7-コレスタジエン-1α, 3β-ジオールの製造

前記 a) で得た 1, 4-環化付加体 81.9mg (0.133mmol), 乾燥テトラヒドロフラン 10ml, 水素化リチウムアルミニウム 94mg (2.48mmol) を用い, 以下実施例 2 b) と同様の処理を行い目的化合物 39.5mg を得る。

UV スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 292.5
281, 271, 282 (sh)

IR スペクトル ν_{max} (cm^{-1}): 3500,
3320, 3210

NMR スペクトル δ (CDCl_3 : CD_3OD
= 3:1): 0.82 (3H, s), 0.83 (3H, s), 0.92 (6H, s), 5.37 and 5.59 (2H, AB, $J=8.0$ Hz)

c) 2β-アミノ-1α-ヒドロキシビタミン D_3 の製造

実施例 14

1α, 25-ジヒドロキシ-2β-(2-ヒドロキシエトキシ) ビタミン D_3

UV スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 262

マススペクトル (m/e): 476 (M^+), 458,
440, 59

出願人 中外製薬株式会社



前記 b) で得た 2β-アミノ-5, 7-コレスタジエン-3β-オール 39.5mg (0.0095mmol) を用い, 以下実施例 1 c) と同様の処理を行い目的化合物 6.28mg を得る。

UV スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 266

マススペクトル (m/e): 416 ($\text{M}^+ + 1$),
400, 382, 367, 134

実施例 13, 14

25-ヒドロキシコレステロールを原料として得られる化合物 1 ($\text{R}_2=\text{OH}$) を出発物質とし, 以下実施例 1 の a), b), c) に記載の方法と同様の処理を行い次の化合物を得る。

実施例 13

1α, 25-ジヒドロキシ-2β-(3-ヒドロキシプロポキシ) ビタミン D_3

UV スペクトル $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (nm): 263

マススペクトル (m/e): 490 (M^+), 472,
454, 59

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.